

PCT/JPC3/10212

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

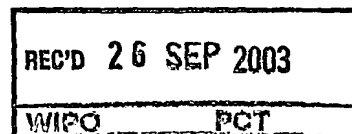
11.08.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 8月13日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-235582  
[ST. 10/C]: [JP2002-235582]



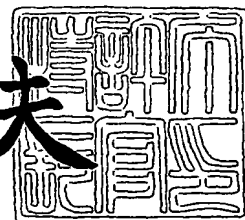
出 願 人  
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 02P00045  
【提出日】 平成14年 8月13日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/4184  
C07D235/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 村井 均

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 遠藤 毅

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100108970

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-6455-2056

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100113789

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 杉田 健一

【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【プルーフの要否】 要

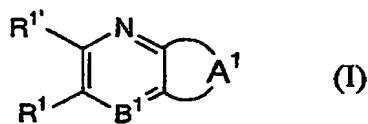
【書類名】 明細書

【発明の名称】 HIV インテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) :

【化 1】



[式中、B<sup>1</sup>は-C (R<sup>2</sup>) =または-N= ;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は、式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-CON(R<sup>6</sup>)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-又は-CO-；R<sup>6</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>5</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル) で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基；

R<sup>1'</sup> は、置換基群Aから選択される置換基；

-A<sup>1</sup>-は、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-R<sup>3</sup>)=C(-R<sup>4</sup>)-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-R<sup>3</sup>)=N-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(=X)-N(-R<sup>4</sup>)-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-N=C(-R<sup>4</sup>)-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-R<sup>3</sup>)-C(-R<sup>4</sup>)-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-O-C(-R<sup>4</sup>)-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-R<sup>3</sup>)-O-、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-O-、または-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-

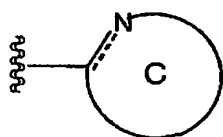
$=X)-O-$

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子；

Yは $-OH$ 、 $-SH$ 又は $-NH_2$ ；

$R^A$ は、 $-C(=Z)R^7$  (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子； $R^7$ は置換基群Aから選択される置換基)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHSO_2R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$  (式中、 $R^{13}$ はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式：

【化2】



(式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ で示される置換基 (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $R^5$ は前記と同意義) で1～4ヶ所置換されていてもよい含窒素芳香族複素環) で示される基；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素；

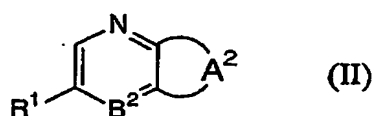
置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルアルキル、スルファモイル、スルホアミノ、スルホ、ホルミル、アルキルカルボニル

、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル及び置換されていてもよいアリールカルボニルアルキルからなる群)、

ただし、(1)  $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 $R^A$ は置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2)  $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ である場合は、 $R^{1'}$  は水素であり、(3)  $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$ である場合は、 $R^A$ は置換されていてもよいカルバモイルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】 一般式 (I I) :

【化3】



[式中、 $B^2$ は $-C(R^{2'})-$ または $-N=$ ;

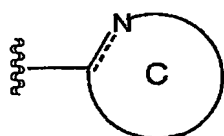
R<sup>1</sup>およびR<sup>2'</sup>の一方は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ （式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は請求項1と同意義）で示される基、他方は水素；

-A<sup>2</sup>-は、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=N-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-O-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-$ 、または $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-$

（式中、XおよびYは請求項1と同意義；

R<sup>B</sup>は、 $-C(=O)R^{26}$ （式中、R<sup>26</sup>はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、または置換されていてもよいアリール）、 $-CON(R^8)(R^9)$ （式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル又はアシル）、 $-NH_2$ 、 $-N=NR^{10}$ （式中、R<sup>10</sup>は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール）、 $-NH-SO_2R^{12}$ （式中、R<sup>12</sup>はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ）、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$ （式中、R<sup>13</sup>はアルキル、アリール又はアラルキル）、または式：

【化4】



（式中、C環は請求項1と同意義）で示される基；

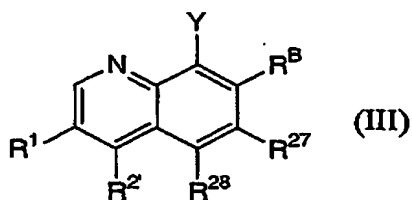
R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>の一方は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ （式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}O$ 、R<sup>16</sup>（式中、R<sup>16</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール）、 $-C(=O)R^{17}$ （式中、R<sup>17</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール）、 $-C(=S)R^{17}$ （式中、R<sup>17</sup>は前記と同意義）、もしくは $-SO_2R^{21}$ （式中、R<sup>21</sup>はアルキ

ル又は置換されていてもよいアミノ) または $R^{14}$ と $R^{15}$ は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは $R^{14}$ と $R^{15}$ は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$  (式中、 $R^{18}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$  (式中、 $R^{19}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$  (式中、 $R^{20}$ はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$  (式中、 $R^{22}$ はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$  (式中、 $R^{23}$ はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル;

ただし、(1)  $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ である場合は、 $R^B$ は置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2)  $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ である場合は、 $R^B$ は置換されていてもよいカルバモイルではない] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】 一般式 (III) :

【化5】



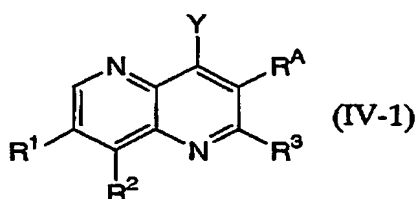
(式中、 $Y$ 、 $R^B$ 、 $R^1$ 、および $R^{2'}$  は請求項2と同意義;  $R^{27}$ および $R^{28}$ の一方は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$  (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$  (式中、 $R^{16}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$  (式中、 $R^{17}$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$  (式中、 $R^{17}$ は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または $R^{14}$



と R<sup>15</sup> は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R<sup>14</sup> と R<sup>15</sup> は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$  (式中、R<sup>18</sup> は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$  (式中、R<sup>19</sup> は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$  (式中、R<sup>20</sup> はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$  (式中、R<sup>21</sup> はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$  (式中、R<sup>22</sup> はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$  (式中、R<sup>23</sup> はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル) で示される請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】 一般式 (IV-1) :

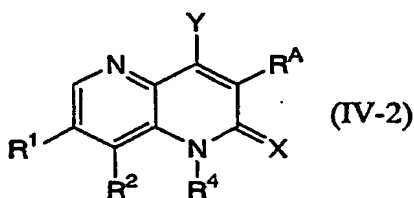
【化 6】



(式中、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は請求項 1 と同意義) で示される請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 5】 一般式 (IV-2) :

【化 7】

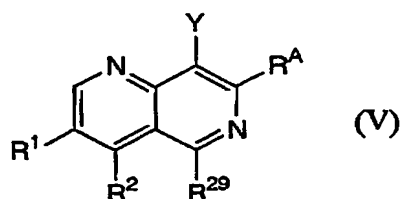


(式中、X、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>4</sup> は請求項 1 と同意義) で示される請

求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 6】 一般式 (V) :

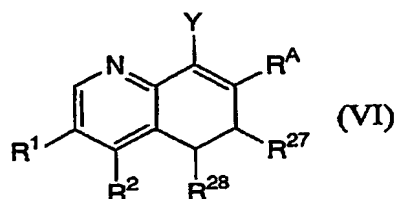
【化 8】



[式中、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、および R<sup>2</sup>は請求項 1 と同意義；R<sup>29</sup>は、カルボキシ、  
 -N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>および R<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OR<sup>16</sup> (式中、R<sup>16</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、  
 -C(=O)R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、  
 -C(=S)R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup>は前記と同意義)、もしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R<sup>14</sup>と R<sup>15</sup>は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R<sup>14</sup>と R<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OR<sup>18</sup> (式中、R<sup>18</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CONHR<sup>19</sup> (式中、R<sup>19</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、  
 -SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup> (式中、R<sup>20</sup>はアルキル又はヒドロキシ)、  
 -SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、  
 -PO(OH)<sub>2</sub>、  
 -PO(OH)(R<sup>22</sup>) (式中、R<sup>22</sup>はアルキル)、ハロアルキル、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COR<sup>23</sup> (式中、R<sup>23</sup>はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)] で示される請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 7】 一般式 (VI) :

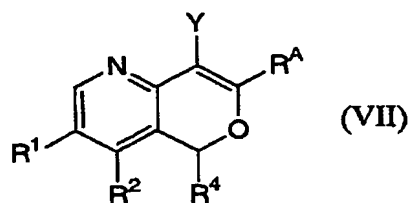
## 【化 9】



(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は請求項1と同意義；R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は請求項3と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】 一般式 (VII) :

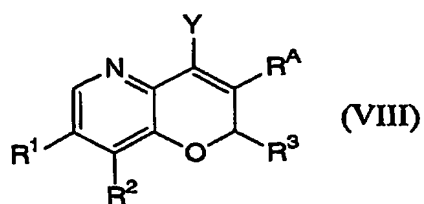
## 【化 10】



(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項9】 一般式 (VIII) :

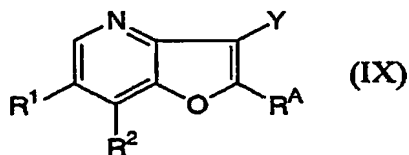
## 【化 11】



(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 10】 一般式 (IX) :

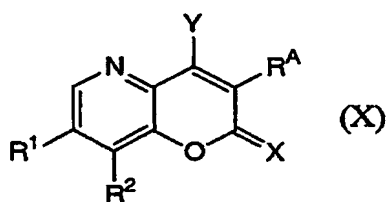
【化 12】



(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は請求項 1 と同意義) で示される請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 11】 一般式 (X) :

【化 13】



(式中、X、Y、RA、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は請求項 1 と同意義) で示される請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 12】 R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>が、カルボキシ又は-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) である請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 13】 R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>が、-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒にな

って隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項14】 請求項1～13のいずれかに項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項15】 酵素阻害剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】 核酸関連酵素阻害剤である請求項15項記載の医薬組成物。

【請求項17】 HIVインテグラーゼ阻害剤である請求項16項記載の医薬組成物。

【請求項18】 抗HIV剤である請求項14項記載の医薬組成物。

【請求項19】 エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項20】 請求項17記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗HIV用合剤。

【請求項21】 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する請求項17記載の医薬組成物。

【請求項22】 請求項14記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

【請求項23】 エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための請求項1～13のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus、以下 HIV と略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズと略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (AZT、3TC 等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている (Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗 HIV 薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の 2 種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗 HIV 薬の開発が要望されている。

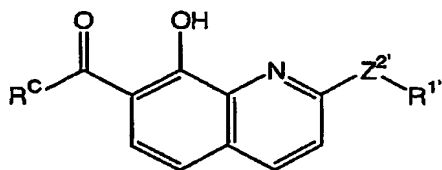
インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO 99/50245、WO 99/62520、WO 99/62897、WO 99/62513、WO 00/39086、WO 01/00578 に記載の 1, 3-ジオキソブタン酸類、1, 3-プロパンジオン類等がある。

本発明化合物と類似の構造を有するインテグラーゼ阻害剤としては、WO 2002/30426、WO 2002/30930、WO 2002/30931、および WO 2002/36734 が挙げられる。

また、本発明化合物類似の構造を有する化合物としては、Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994) に、抗血小板剤であるペンズイミダゾール誘導体が開示されている。

さらに、WO 98/45269、J. Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540 には、HIV インテグラーゼ阻害作用を有する化合物として、  
式:

## 【化14】



(式中、 $R^C$ はヒドロキシ又はアルコキシであり、 $Z^{2'}$ はアルキレン又はアルケニレンであり、 $R^{1'}$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである)で示される化合物が開示されている。

また、US 3113135には、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンが開示されている。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

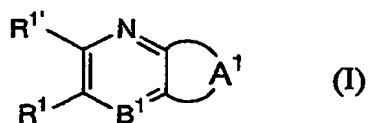
## 【0004】

## 【課題を解決するための手段】

## 【00◆◆】

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環化合物、すなわち式(I)：

## 【化15】



で示される化合物(以下、「本発明化合物」という)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

さらに、本発明化合物及びそれらを含む医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type

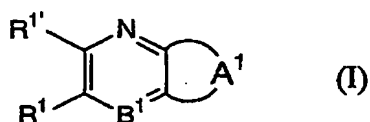
1: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) 薬、抗 F I V (Feline immunodeficiency virus : ネコエイズウイルス) 薬、抗 S I V (Simian immunodeficiency virus : サルエイズウイルス) 薬、特に抗 H I V 薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 HIV 用合剤を提供するものであるが、これらは、抗 HIV 薬としてのみならず、抗 AIDS 薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症 (ARC)、進行性全身化リンパ節症 (PGL)、カポジ肉腫、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗 HIV 抗体陽性および HIV 陽性症状の治療に特に有用である。

即ち、本発明は、

(1) 一般式 (I) :

【化 16】



[式中、B<sup>1</sup>は—C(R<sup>2</sup>)=または—N=;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は、式: —Z<sup>1</sup>—Z<sup>2</sup>—Z<sup>3</sup>—R<sup>5</sup> (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン; Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、—CH(OH)—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)—、—N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>—、—O—、—N(R<sup>6</sup>)—、—N(R<sup>6</sup>)CO—、—CON(R<sup>6</sup>)—、—C(=O)—O—、—O—C(=O)—又は—CO—; R<sup>6</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリ



ール;  $R^5$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル)で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基;

$R^{1'}$ は、置換基群Aから選択される置換基;

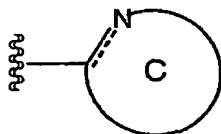
$-A^{1-}$ は、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=N-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-N(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-O-C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-O-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-O-$ 、または $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-O-$

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子;

Yは $-OH$ 、 $-SH$ 又は $-NH_2$ ;

$R^A$ は、 $-C(=Z)R^7$ (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子; $R^7$ は置換基群Aから選択される置換基)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$ (式中、 $R^{10}$ は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHOSO_2R^{12}$ (式中、 $R^{12}$ はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$ (式中、 $R^{13}$ はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:

【化17】



(式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ で示される置換基(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $R^5$ は前記と同意義)で1~4ヶ所置換されていてもよい含窒素芳香族複素環)で示される基;

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素

置換基群 A は、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルアルキル、スルファモイル、スルホアミノ、スルホ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル及び置換されていてもよいアリールカルボニルアルキルからなる群)、

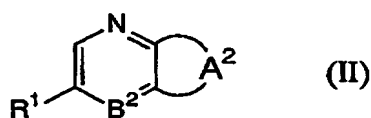
ただし、(1)  $-A^1-$  が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$  である場合は、 $R^A$  は置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2)  $-A^1-$  が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$  である

場合は、 $R^{1'}$  は水素であり、 $(3) - A^1 -$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - N = C(-R^4) -$ である場合は、 $R^A$ は置換されていてもよいカルバモイルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、に関する。

さらに詳しくは、以下の(2)～(23)に関する。

(2) 一般式 (I I) :

【化18】



[式中、 $B^2$ は $-C(R^{2'}) =$ または $-N =$ ;

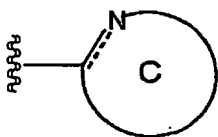
$R^1$ および $R^{2'}$ の一方は、式： $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^5$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $R^5$ は(1)と同意義)で示される基、他方は水素;

$-A^2 -$ は、 $-C(-Y) = C(-R^B) - C(-R^{24}) = C(-R^{25}) -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - C(-R^{24}) = N -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - C(=X) - N(-R^{25}) -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - N = C(-R^{25}) -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - C(-R^{24}) - C(-R^{25}) -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - O - C(-R^{25}) -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - C(-R^{24}) - O -$ 、 $-C(-Y) = C(-R^B) - O -$ 、または $-C(-Y) = C(-R^B) - C(=X) - O -$

(式中、 $X$ および $Y$ は(1)と同意義;

$R^B$ は、 $-C(=O)R^{26}$  (式中、 $R^{26}$ はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、または置換されていてもよいアリール)、 $-CON(R^8)(R^9)$  (式中、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル又はアシル)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NH SO_2 R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$  (式中、 $R^{13}$ はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:

## 【化19】



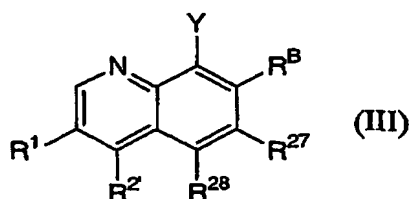
(式中、C環は(1)と同意義)で示される基;

$R^{24}$ および $R^{25}$ の一方は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (式中、 $R^{16}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 $R^{17}$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 $R^{17}$ は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 $R^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)または $R^{14}$ と $R^{15}$ は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは $R^{14}$ と $R^{15}$ は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 $R^{18}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 $R^{19}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 $R^{20}$ はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 $R^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 $R^{22}$ はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 $R^{23}$ はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル;

ただし、(1)  $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ である場合は、 $R^B$ は置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2)  $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ である場合は、 $R^B$ は置換されていてもよいカルバモイルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(3) 一般式(III):

## 【化 20】



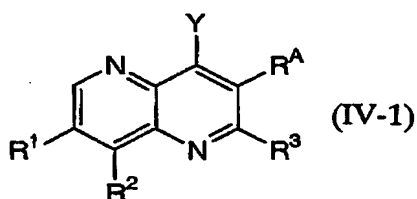
(式中、Y、R<sup>B</sup>、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2'</sup> は(2)と同意義；R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>の一方は、カルボキシ、-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OR<sup>16</sup> (式中、R<sup>16</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup>は前記と同意義)、もしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OR<sup>18</sup> (式中、R<sup>18</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CONHR<sup>19</sup> (式中、R<sup>19</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup> (式中、R<sup>20</sup>はアルキル又はヒドロキシ)、-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)(R<sup>22</sup>) (式中、R<sup>22</sup>はアルキル)、ハロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COR<sup>23</sup> (式中、R<sup>23</sup>はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル) で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R<sup>27</sup>が水素であり、R<sup>28</sup>が置換基群B(カルボキシ、-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OR<sup>16</sup> (式中、R<sup>16</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R<sup>17</sup> (式中、R

17は前記と同意義)、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  (式中、 $\text{R}^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OR}^{18}$  (式中、 $\text{R}^{18}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CONHR}^{19}$  (式中、 $\text{R}^{19}$ は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-\text{SO}_3\text{R}^{20}$  (式中、 $\text{R}^{20}$ はアルキル又はヒドロキシ)、 $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$  (式中、 $\text{R}^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{22})$  (式中、 $\text{R}^{22}$ はアルキル)、ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COR}^{23}$  (式中、 $\text{R}^{23}$ はアルキルまたは置換されていてもよいアリール) から選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(4) 一般式 (IV-1) :

【化 2 1】

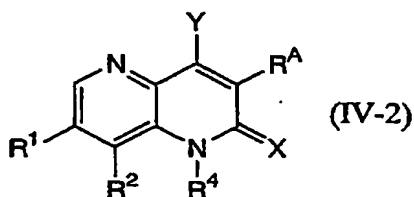


(式中、 $\text{Y}$ 、 $\text{R}^A$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

$\text{R}^3$ が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(5) 一般式 (IV-2) :

【化 2 2】

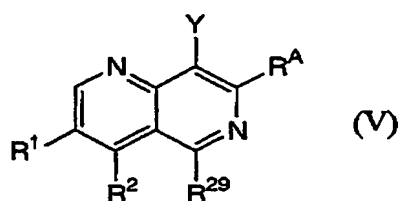


(式中、X、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R<sup>4</sup>が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(6) 一般式(V) :

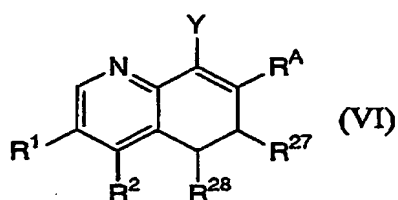
【化23】



[式中、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は(1)と同意義; R<sup>29</sup>は、カルボキシ、-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)(式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OR<sup>16</sup>(式中、R<sup>16</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R<sup>17</sup>(式中、R<sup>17</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R<sup>17</sup>(式中、R<sup>17</sup>は前記と同意義)、もしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>(式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OR<sup>18</sup>(式中、R<sup>18</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CONHR<sup>19</sup>(式中、R<sup>19</sup>は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO<sub>3</sub>R<sup>20</sup>(式中、R<sup>20</sup>はアルキル又はヒドロキシ)、-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>(式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)<sub>2</sub>、-PO(OH)(R<sup>22</sup>)(式中、R<sup>22</sup>はアルキル)、ハロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COR<sup>23</sup>(式中、R<sup>23</sup>はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)]で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(7) 一般式(VI) :

## 【化 2 4】

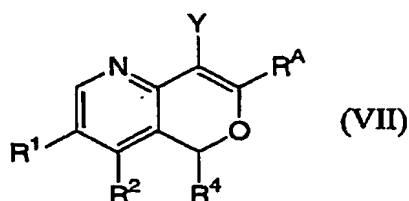


(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は(1)と同意義；R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は(3)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R<sup>27</sup>が水素原子、R<sup>28</sup>が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(8) 一般式(VII)：

## 【化 2 5】

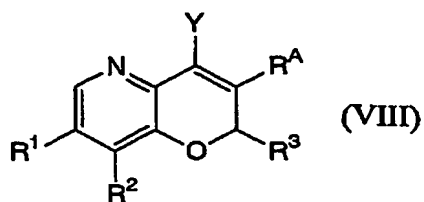


(式中、Y、RA、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R<sup>4</sup>が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(9) 一般式(VIII)：

## 【化 2 6】



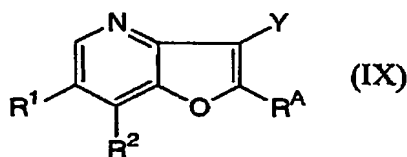


(式中、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R<sup>3</sup>が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(10) 一般式 (IX) :

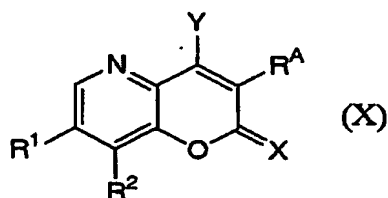
【化27】



(式中、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(11) 一般式 (X) :

【化28】



(式中、X、Y、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(12) R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>が、カルボキシ又は-N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>

(式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、そ

これらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(13)  $R^3$ または $R^4$ が、 $-N(R^{14})(R^{15})$  (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$ はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または $R^{14}$ と $R^{15}$ は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) である (1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(14) (1) ~ (13) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(15) 酵素阻害剤である (14) 記載の医薬組成物。

(16) 核酸関連酵素阻害剤である (15) 記載の医薬組成物。

(17) HIVインテグラーゼ阻害剤である (16) 記載の医薬組成物。

(18) 抗HIV剤である (14) 記載の医薬組成物。

(19) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である (14) 記載の医薬組成物。

(20) (17) 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIV用合剤。

(21) 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する (17) 記載の医薬組成物。

(22) (14) 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

(23) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための (1) ~ (13) のいずれかに記載の化合物の使用。

Yとしては、 $-OH$ が好ましい。

Xとしては、酸素原子が好ましい。

式:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^6$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、及び $R^6$ は上記 (1) と同意義である。) で示される基としては、例えば、式:  $-R^6$ 、式:  $-CH_2-R^6$ 、式:  $-CH=CH-R^6$ 、式:  $-CH(OH)-R^6$ 、式:  $-S-R^6$ 、式:  $-$

SO-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>NH-R<sup>6</sup>、式: -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -O-R<sup>6</sup>、式: -NH-R<sup>6</sup>、式: -NHCO-R<sup>6</sup>、式: -CONH-R<sup>6</sup>、式: -C(=O)-O-R<sup>6</sup>、式: -O-C(=O)-R<sup>6</sup>、式: -CO-R<sup>6</sup>、式: -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -S-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -SO-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -O-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -NHCO-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CONH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-CH(OH)-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-S-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-SO-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-SO<sub>2</sub>NH-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-O-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-NH-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-NHCO-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-CONH-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-C(=O)-O-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-O-C(=O)-R<sup>6</sup>、式: -CH=CH-CO-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-S-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-SO-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>NH-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-O-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-NHCO-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CONH-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>6</sup>、式: -CH(OH)-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -S-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -SO-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -SO<sub>2</sub>NH-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -NH-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -O-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -NH-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -NHCO-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -CONH-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -C(=O)-O-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -O-C(=O)-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -CO-CH=CH-R<sup>6</sup>、式: -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、式: -C

$\text{H}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHC}$   
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$   
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2$   
 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$   
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2$   
 $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-$   
 $\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$   
、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$   
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^6$   
、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、  
式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-$   
 $-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}$   
 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-$   
 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^6$   
又は式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ （式中、 $\text{R}^6$ は、置換されていてもよ  
いアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシク  
ロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、又は置換されていてもよ  
いヘテロサイクルである。）で示される基等が挙げられる。

特に、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^6$ （式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、及び $\text{R}^6$ は上記（1）と同意義である。）で示される基として好ましいのは、

- 1)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合である場合、
- 2)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）である場合、

3)  $Z^1$ 及び $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）であり、 $\text{R}^6$ が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、

4)  $Z^1$ 及び $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_4-$ であり、 $\text{R}^6$ が置換されていてもよいアリール（特にフェニルが好ましい。）の場合、

5)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は $-\text{O}-$ であり、 $\text{R}^6$ が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルの場合、

6)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンである場合、

7)  $Z^1$ が単結合である場合、

8)  $Z^2$ が単結合、アルキレン、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{O}-$ である場合、

9)  $Z^2$ が単結合、アルキレン又は $-\text{O}-$ である場合、

10)  $Z^2$ がアルキレン又は $-\text{O}-$ である場合、

11)  $Z^3$ が単結合又はアルキレンである場合、

12)  $\text{R}^6$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、

13)  $\text{R}^6$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、

14)  $\text{R}^6$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、

15)  $\text{R}^6$ が置換されていてもよいアリールである場合、

16)  $Z^1$ 及び $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ がアルキレンであり、 $\text{R}^6$ が置換されていてもよいアリールである場合、

17)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が置換され

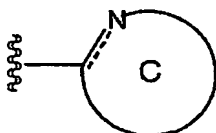
ていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^6$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、  
が好ましい。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^6$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブロモフェニル、4-ビフェニリル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、2, 6-ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、3, 6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ビフェニリル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2

、4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2、6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2、5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3、4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-プロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2、4-ジフルオロフェニルチオ、2、6-ジフルオロフェニルチオ、2、5-ジフルオロフェニルチオ、3、4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-プロモフェニルチオ、4-ビフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2、4-ジフルオロフェノキシ、2、6-ジフルオロフェノキシ、2、5-ジフルオロフェノキシ、3、4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-プロモフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2、4-ジフルオロベンゾイル、2、6-ジフルオロベンゾイル、2、5-ジフルオロベンゾイル、3、4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-プロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル等が挙げられる。

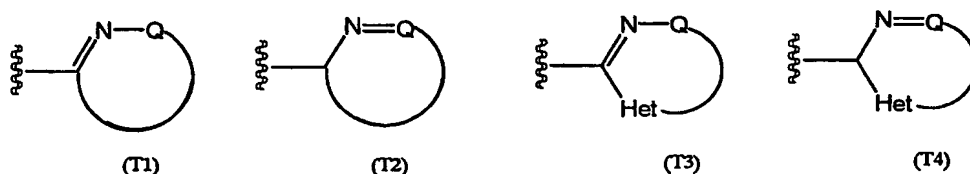
式:

【化29】



(C環は上記(1)と同意義)で示される基としては、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリール(以下の(T1)、(T2))が好ましく、さらには、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリール(以下の(T3)、(T4))が好ましい。

【化30】



(式中、T1～T4で示される基は結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを表わす。Nは窒素原子、Qは窒素原子に隣接する原子；Hetはヘテロ原子)

なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。また、曲線で示した部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は、上記式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環には単環のみならず縮合環(2～5個の縮合環)も含まれるが、特に単環又は2環、さらには単環が好ましい。



C環が単環であるヘテロアリールとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員のヘテロアリールを意味し、特に5又は6員のヘテロアリールが好ましい。例えば、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オ

キサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル等が挙げられる。

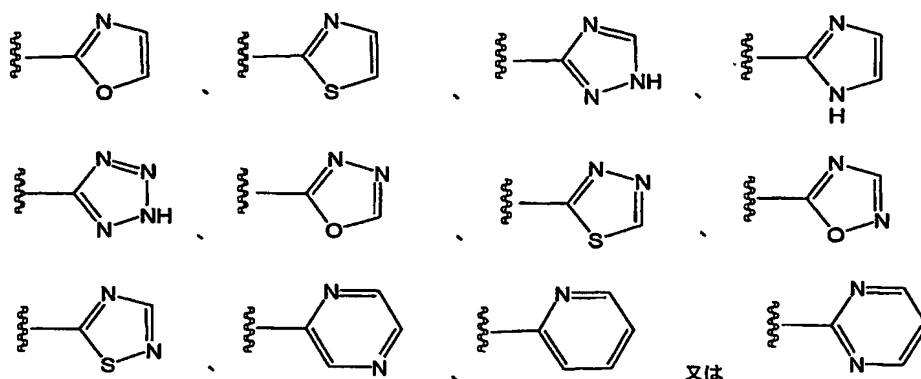
C環が縮合環であるヘテロアリアルとしては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環（5～8員の芳香族炭素環）及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環（酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香族複素環）が縮合したヘテロアリアルを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル等が挙げられる。

特に、式：

## 【化 3 1】



で示される基が好ましい。

一般式 (I I) において、 $R^{24}$  および  $R^{25}$  のどちらか一方しか存在しない場合、その  $R^{24}$  または  $R^{25}$  は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$  (式中、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$  (式中、 $R^{16}$  は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は前記と同意義)、もしくは  $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$  はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または  $R^{14}$  と  $R^{15}$  は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは  $R^{14}$  と  $R^{15}$  は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$  (式中、 $R^{18}$  は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$  (式中、 $R^{19}$  は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$  (式中、 $R^{20}$  はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$  はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$  (式中、 $R^{22}$  はアルキル)、ハロアルキル、または  $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$  (式中、 $R^{23}$  はアルキルまたは置換されていてもよいアリール) である。特に、カルボキシ又は  $-N(R^{14})(R^{15})$  (式中、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシル又は  $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$  はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)) が好ましい。さらに好ましくは、

—N (R<sup>14</sup>) (R<sup>15</sup>) (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは—SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> (式中、R<sup>21</sup>はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) が挙げられる。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にになって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素

基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリアル」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ペンゾフリル（例えば、2-

ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3～10の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニ

ル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「R<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する」場合の含窒素ヘテロサイクルとしては5または6員のヘテロサイクルが好ましく、オキソで置換されていてもよい。例えば、[1, 2]チアジナン1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド、ピペリジン-2-オン、ピロリジン-2-オン等が挙げられる。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボ

ニル、イソプロポキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、tert-プトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-プトキシメチル、イソプトキシメチル、tert-プトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、n-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、n-プトキシエチル、イソプトキシエチル、tert-プトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、n-ヘプチルスルホニル、n-オクチルスルホニル、n-ノニルスルホニル、n-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、ジメチル等）、アルコキシアルキル（例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等）、アラールキル（例えば、ベンジル等）、ヒドロキシ、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、アルキレン（例えば、トリメチレン、テトラメチレン、



ペンタメチレン)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、トリチル等)等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」である場合は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成してもよく、該環はオキソで置換されていてもよい。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル、n-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert-ペンチルチオメチル、n-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n-ヘプチルチオメチル、n-オクチルチオメチル、n-ノニルチオメチル、n-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、n-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、n-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、sec-ブチルチオエチル、tert-ブチルチオエチル、n-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、tert-ペンチルチオエチル、n-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、n-ヘプチルチオエチル、n-オクチルチオエチル、n-ノニルチオエチル、n-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルチオが置換した炭素数1～2のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数1～3のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリ

クロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリアル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アラルキル」は、1～3個の上記「アリアル」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。

「ヘテロアラルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリアル」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアラルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラルキルが好ま

しく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

等が挙げられる。

なお、「アリアルオキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「アリアルチオ」、「ヘテロアリアルチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリアルオキシアルキル」、「ヘテロアリアルオキシアルキル」、「アリアルチオアルキル」、「ヘテロアリアルチオアルキル」、「アリアルスルホニル」、「ヘテロアリアルスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「ア

リール」、「アラルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる 1～4 個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群 A から選択される基と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ (例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メト

キシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジ

ド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

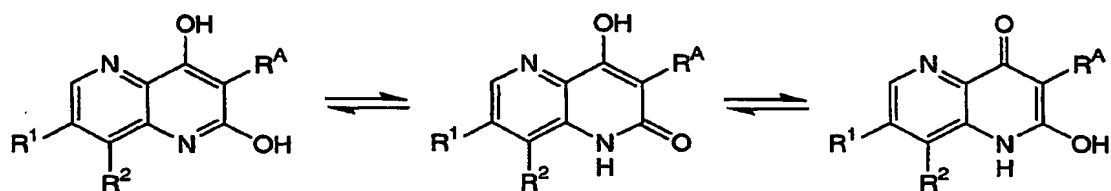
置換基群Aから選択される基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサ

イクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン (特にF、Cl、

Br)、アルコキシ(特にメトキシ)等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式(I)で示される化合物において、Yがオキソ、チオキソ又はイミノである化合物(ケト型)であっても、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノである化合物(エノール型)の互変異性体である場合は、本発明化合物である。

### 【化32】



プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

HIVは無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するには、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIVにより引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するには、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルと



しては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。

特に本発明化合物においては、置換基Yを化学修飾することによってもプロドラッグ化を達成することができる。例えば、Yにアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4) - エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン

塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

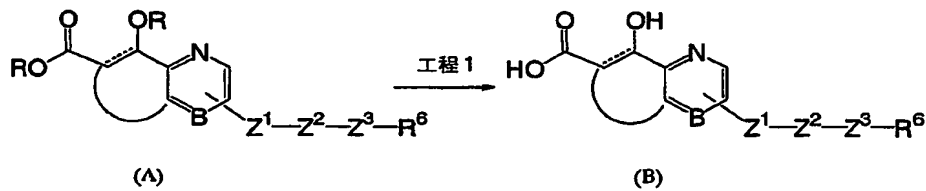
#### 【00◆◆】

##### 【発明の実施の形態】

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。

## 【化 33】



## 工程 1

本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボキシル基の保護基及びフェノール性水酸基の保護基の脱保護工程である。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及び沃化アルカリ金属の存在下、反応溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライドを使用することができる。

沃化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

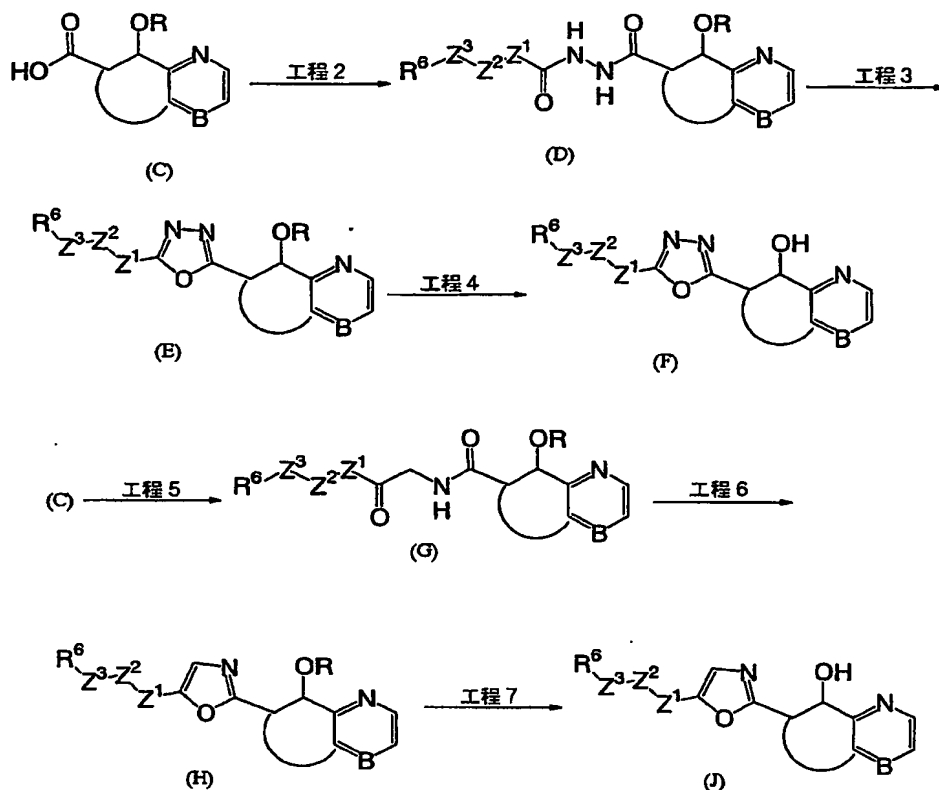
反応温度としては、室温～100℃、好ましくは70～90℃である。

反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

なお、本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うことができる。臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

また、0℃～室温でBBr<sub>3</sub>を使用するか、あるいは150～220℃でピリジニウムクロリドを使用しても、本工程を行うことができる。

## 【化 3 4】



## 工程 2

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸からジアシルヒドラジンへの変換反応である。

本工程は、カルボン酸とモノアシルヒドラジンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

## 工程 3

本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (E) で示される化合物を製造す

る工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからオキサジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンをオキシ塩化リンあるいはチオニルクロリドと加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～100℃、好ましくは80～100℃である。

なお、本工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジプロモトリフェニルホスホランを使用しても行うことができる。反応温度としては、0～100℃、好ましくは0～30℃である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

#### 工程 4

本工程は、式 (E) で示される化合物から式 (F) で示される化合物を製造する工程である。工程1と同様に行うことができる。

#### 工程 5

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (G) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸と $\alpha$ -アミノケトンとの縮合によりアミドを合成する工程である。

工程は、カルボン酸と $\alpha$ -アミノケトンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

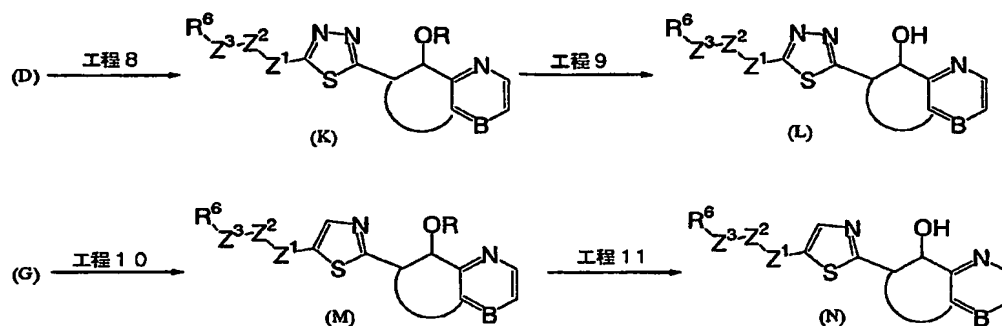
#### 工程 6

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (H) で示される化合物を製造する工程である。工程3と同様に行うことができる。

#### 工程 7

本工程は、式 (H) で示される化合物から式 (J) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

### 【化 3 5】



#### 工程 8

本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (K) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからチアジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンを五硫化リンあるいはローソン試薬と加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～150℃、好ましくは80～100℃である。

反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

#### 工程 9

本工程は、式 (K) で示される化合物から式 (L) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

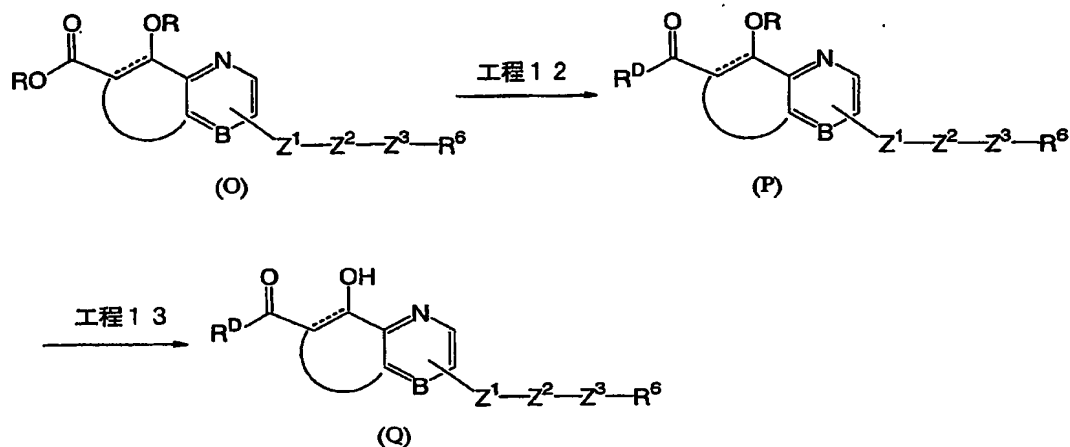
#### 工程 10

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (M) で示される化合物を製造する工程である。工程 8 と同様に行うことができる。

#### 工程 11

本工程は、式 (M) で示される化合物から式 (N) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

## 【化 3 6】



(式中、 $R^D$ はアルキル、アリール、ヘテロアリール等)

## 工程 1 2

本工程は、式 (O) で示される化合物から式 (P) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルからケトンを合成する工程である。

本工程は、エステルと有機金属試薬を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、アリールリチウム、ヘテロアリールリチウムまたはグリニャール試薬等を使用することができる。

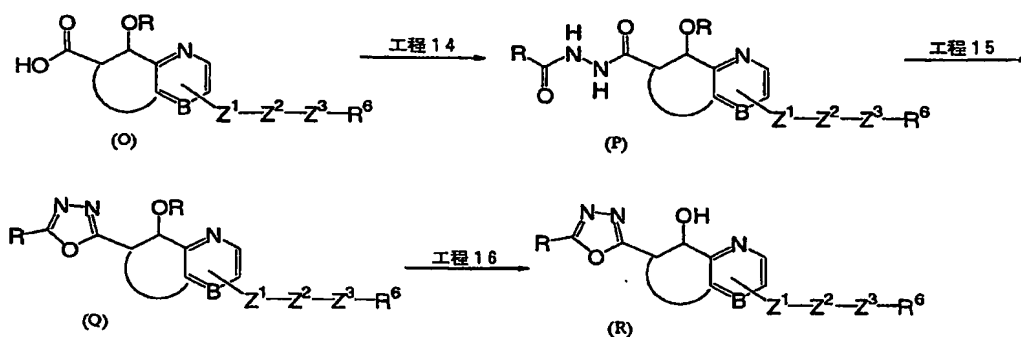
反応温度としては、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

## 工程 1 3

本工程は、式 (P) で示される化合物から式 (Q) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

## 【化 37】



## 工程 14

本工程は、式 (R) で示される化合物から式 (S) で示される化合物を製造する工程である。工程 2 と同様に行うことができる。

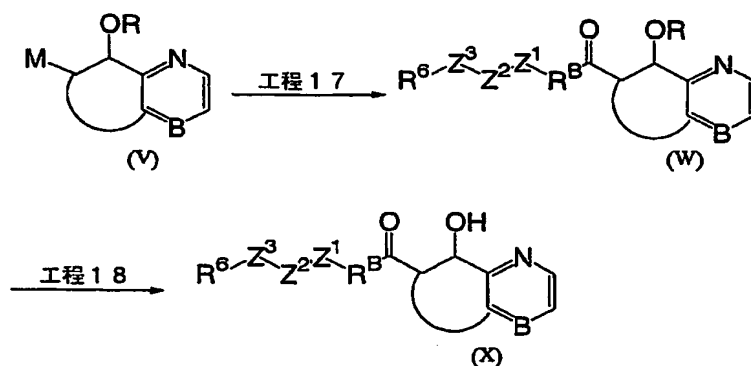
## 工程 15

本工程は、式 (S) で示される化合物から式 (T) で示される化合物を製造する工程である。工程 3 と同様に行うことができる。

## 工程 16

本工程は、式 (T) で示される化合物から式 (U) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

## 【化 38】



## 工程 17

本工程は、式 (V) で示される化合物から式 (W) で示される化合物を製造する工程である。



る工程である。即ち、ハロゲン化合物 ( $X = Cl, Br, I$ ) からケトン体への変換反応である。

本工程は、ハロゲン化合物 ( $X = Cl, Br, I$ ) を有機金属試薬で有機金属化合物 ( $M = Metal$ ) に変換後、カルボン酸クロリドあるいは活性エステル体と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等を使用することができる。

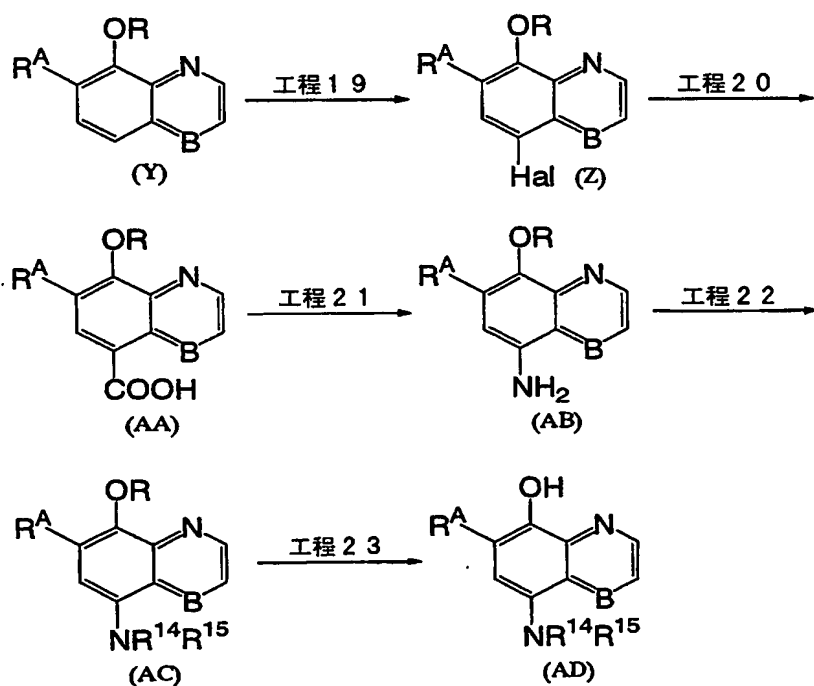
反応温度としては、 $-70^{\circ}C \sim$  室温、好ましくは  $-70^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$  である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

#### 工程 18

本工程は、式 (W) で示される化合物から式 (X) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

#### 【化 39】



#### 工程 19

本工程は、式 (Y) で示される化合物から式 (Z) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、式 (Y) で示される化合物を酢酸溶媒中、酢酸ナトリウム等の存在下で、臭素等と反応させることにより行うことができる。

#### 工程 20

本工程は、式 (Z) で示される化合物から式 (AA) で示される化合物を製造する工程である。一酸化炭素導入反応を用いることができる。

本工程は、式 (Z) で示される化合物をジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸パラジウム (II)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、トリエチルアミン、および水の存在下、一酸化炭素と反応させることにより行うことができる。

#### 工程 21

本工程は、式 (AA) で示される化合物から式 (AB) で示される化合物を製造する工程である。クルチウス転移反応を用いることができる。

本工程は、式 (AA) で示される化合物をジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンで処理することにより行うことができる。

#### 工程 22

本工程は、式 (AB) で示される化合物から式 (AC) で示される化合物を製造する工程である。通常用いられる N-アルキル化、N-アシル化、N-スルホニル化等を用いることができる。

#### 工程 23

本工程は、式 (AC) で示される化合物から式 (AD) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖す

るウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくこと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は

担体で希釈されるか、カプセル、サッシャー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を  $2\text{ mg/ml}$  の濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1~約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガcantゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた

活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

### 【00◆◆】

#### 【実施例】

以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

(試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/lヘキサン溶液

水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

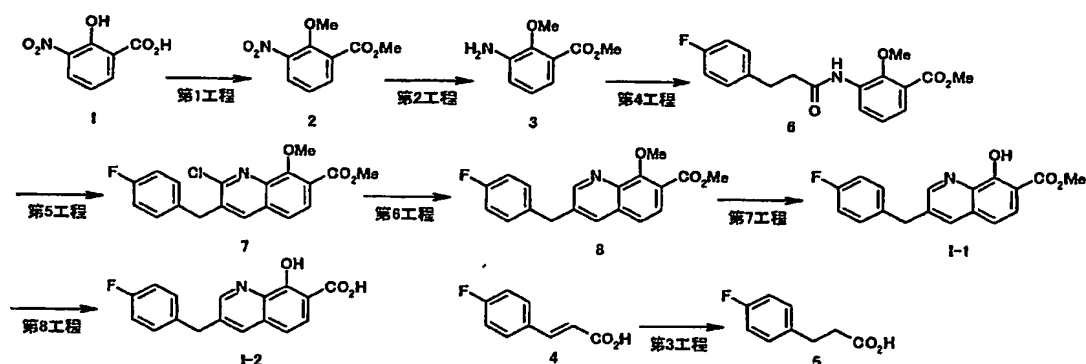
(略号)

Et=エチル; MeOH=メタノール; EtOH=エタノール; DMF=N,N-ジメチルホルムアミド; THF=テトラヒドロフラン; DMSO=ジメチルスルホキシド; HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

### 【00◆◆】

参考例 1

## 【化 40】



## 第1工程

化合物1の3-ニトロサリチル酸(51 g, 279 mmol)のDMF (250 ml)溶液に炭酸カリウム(77 g)を加え、水浴(25℃)で冷却しながら硫酸ジメチル(58 ml)を滴下した。反応液を室温下終夜攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物2の粗生成物(56.3 g)を無色結晶として得た。

## 第2工程

化合物2の粗生成物(56.3 g)をエタノール(200 ml)-ジオキサン(200 ml)-水(40 ml)の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素(2.82 g)の水(20 ml)懸濁液を加え、1気圧の水素雰囲気下5.5時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水(300 ml)を加え、エーテルで2回抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物3の粗生成物(48.4 g, 266 mmol)を油状物質として得た。

## 第3工程

化合物4の4-フルオロシンナミン酸(50 g, 300 mmol)のDMF (500 ml)溶液に氷冷下10%パラジウム-炭素(10 wt%)を加え、1気圧の水素雰囲気下6.5時間攪拌した。

反応液をセライトで濾過後、DMFを減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(300 ml)を加え、もう一度セライト濾過し、濾液を減圧下留去することによって化合物5の粗生成物(61.8 g)を無色結晶として得た。

#### 第4工程

化合物5(47.0 g, 279 mmol)の塩化メチレン(350 ml)溶液に、室温下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69.2 g, 360 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.07 g, 31 mmol)を加え60分間撹拌した。化合物3の粗生成物(48.4 g, 266 mmol)の塩化メチレン(30 ml)溶液を滴下し、室温で2時間撹拌した。氷水を加え撹拌後、塩化メチレン層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって化合物6(78.5 g, 237.0mmol)を無色結晶として、化合物1から89.1%の収率で得た。

融点: 90 - 92 °C

#### 第5工程

オキシ塩化リン(31 g, 200 mmol)に氷冷下DMF(2.74 g, 37.5 mmol)を滴下し、30分間撹拌した。化合物6(78.0 g, 235 mmol)を結晶のまま加え、室温まで昇温後30分間撹拌した。反応液を75°Cで18時間撹拌した後、オキシ塩化リンを減圧留去し、氷水(50 ml)を加えた。生成したアメ状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を冷酢酸エチルで洗浄することによって、化合物7(24.2 g, 67.3 mmol)を無色結晶として28.5%の収率で得た。

融点: 126 - 127 °C

#### 第6工程

化合物7(23.9 g, 66.4 mmol)の酢酸エチル(200 ml)-エタノール(400 ml)溶液に

氷冷下5% パラジウム-炭素(10 wt%)、次いでトリエチルアミン(12.3 g, 122 mmol)を加えた。室温まで昇温し、1気圧の水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチル(250 ml)と水(150 ml)を加え、分液した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物8(19.3 g, 59.3 mmol)を無色結晶として89.2%の収率で得た。

融点: 60 - 60.5 °C

## 第7工程

### 化合物I-1

よう化ナトリウム(276 mg, 1.84 mmol)のアセトニトリル(5 ml)溶液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(234  $\mu$ l, 1.84 mmol)を加えて、室温下10分間攪拌した。再び氷冷却し、化合物8 (120 mg, 0.369 mmol)のアセトニトリル(1.5ml)懸濁液を加え、3.5時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液(13 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物I-1(100 mg, 0.321mmol)を無色結晶として87%の収率で得た。これを80%メタノール水から再結晶することによって、標題化合物I-1を無色結晶として52 mg得た。

融点: 147.5-148.5 °C      再結晶溶媒: 80%メタノール水

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.28 (1H, brs).

元素分析:  $C_{18}H_{14}FNO_3$ として

計算値 (%): C, 69.45; H, 4.53; F, 6.10; N, 4.50.

分析値 (%): C, 69.43; H, 4.32; F, 5.90; N, 4.43.

## 第8工程

### 化合物I-2

化合物I-1(129 mg, 0.414 mmol)の1,4-ジオキサン(9 ml)溶液に、室温下1N水酸



化リチウム(6 ml)を加え、3時間還流した。室温まで冷却し、1N塩酸(9 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70℃で乾燥することにより、標題化合物 I-2(122 mg, 0.410mmol) を黄色結晶として99%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物 I-2を黄色結晶として96mg得た。

融点: 236-237 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.22 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.31 (1H, brs), 8.86 (1H, brs).

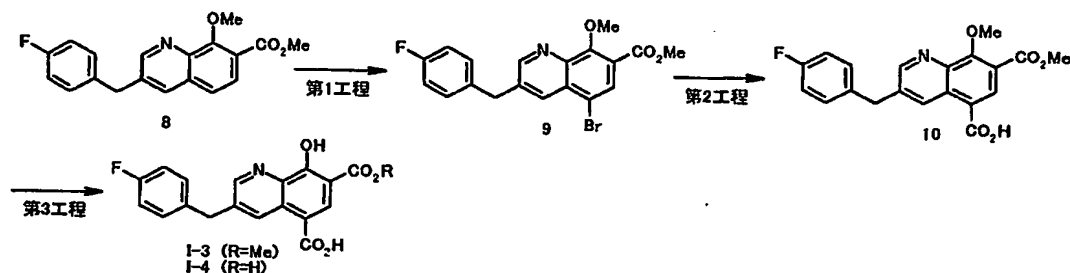
元素分析:  $C_{17}H_{12}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 68.68; H, 4.07; F, 6.39; N, 4.71.

分析値 (%): C, 68.54; H, 4.08; F, 6.25; N, 4.68.

## 実施例 1

### 【化 4 1】



### 第1工程

参考例1の第6工程より得られた化合物8 (32.3 g, 99.2 mmol)を酢酸(400 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)を加えた後、臭素 (5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を15分間で滴下した。室温下1時間40分攪拌した後、同様に酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)、臭素(5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を加えた。更に1時間30分攪拌した後、酢酸ナトリウム(20.4 g, 249 mmol)を加え氷冷下攪拌した。反応液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(260 ml)および水(250 ml)を加え、同温にて30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。得た結晶を酢酸エチル(600 ml)に溶解し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液

、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性残渣をアセトン-ヘキサンから再結晶することによって、化合物9 (37.4 g, 92.5mmol) を淡黄色結晶として93.2%の収率で得た。

融点 : 110 - 111 °C

## 第2工程

化合物9(3.05 g, 7.55 mmol)、酢酸パラジウム(II)(339 mg, 1.51 mmol)および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(781 mg, 1.89 mmol)のジメチルスルホキシド(60 ml)懸濁液に室温でトリエチルアミン(10.5 ml, 75.3 mmol)、水(15 ml)を順次加え、室温で30分間攪拌した後、1気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で1時間、70°Cで2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(120 ml)および水(120 ml)で希釈した後、セライトでろ過し、残渣を酢酸エチル(60 ml)および水(60 ml)で洗浄した。濾液から酢酸エチルを減圧下留去して得られた残渣に10%クエン酸水溶液(60 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチル-メタノール(1:1 v/v)で再結晶を行い、化合物10(2.16 g, 58.5mmol)を淡褐色結晶として78%の収率で得た。

## 第3工程

### 化合物I-3

化合物10(150 mg, 0.406 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム(271 mg, 2.03 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸(10 ml)を加え、分液し、得られた水層をクロロホルムで洗浄した。その水層から析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物I-3(71 mg, 0.20mmol)を無色結晶として49%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-3を無色結晶として59mg得た。

融点 : 237-239 °C      再結晶溶媒 : メタノール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.

38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.91 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.25 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 12.76 (1H, brs).

元素分析:  $C_{19}H_{14}FNO_5$ として

計算値 (%): C, 64.23; H, 3.97; F, 5.35; N, 3.94.

分析値 (%): C, 63.83; H, 3.85; F, 5.27; N, 3.90.

#### 化合物I-4

化合物10 (150 mg, 0.406 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下、三臭化ほう素の 1 M 塩化メチレン溶液 (4 ml, 4.0 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、2日間攪拌した。反応液に水を加え、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-4 (38 mg, 0.11 mmol) を黄色結晶として26%の収率で得た。

融点: 279-282 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.34 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 12.77 (1H, brs).

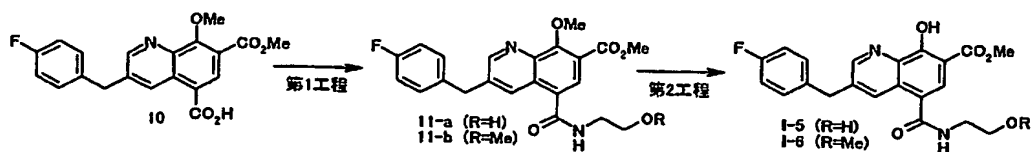
元素分析:  $C_{18}H_{12}FNO_5$  MeOHとして

計算値 (%): C, 61.13; H, 4.32; F, 5.09; N, 3.75.

分析値 (%): C, 60.45; H, 4.33; F, 4.87; N, 3.78.

#### 実施例 2

##### 【化 4 2】



#### 第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (400 mg, 1.08 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (15 mg, 0.11 mmol) のDMF (2 ml) 懸濁液に、室温

下、2-アミノエタノール (79  $\mu$ l, 1.3 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (228 mg, 1.19 mmol) を順次加え、1時間攪拌した後、室温で13時間静置した。反応液に室温下、水 (10 ml) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水洗し、70℃で乾燥することにより、化合物11-a (419 mg, 1.02 mmol) を無色結晶として94%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物10 (900 mg, 2.44 mmol) から、化合物11-b (952 mg, 2.23 mmol) を無色結晶として92%の収率で得た。

## 第2工程

### 化合物I-5

化合物11-a (200 mg, 0.486 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム (324 mg, 2.43 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、標題化合物I-5の粗結晶 (57 mg) を得た。これをアセトン-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-5 (31 mg, 0.078 mmol) を無色結晶として16%の収率で得た。

融点: 207-208 °C      再結晶溶媒: アセトン-エチルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.67-3.72 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.81 (1H, brs).

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%): C, 63.31; H, 4.81; F, 4.77; N, 7.03.

分析値 (%): C, 62.96; H, 4.75; F, 4.61; N, 6.87.

### 化合物I-6

化合物11-b (200 mg, 0.469 mmol) を用い、化合物I-5の合成法に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-6の粗結晶 (100 mg) を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-6 (60 mg

, 0.15 mmol)を淡黄緑色結晶として31%の収率で得た。

融点: 152-154 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.41 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.88 (1H, brs).

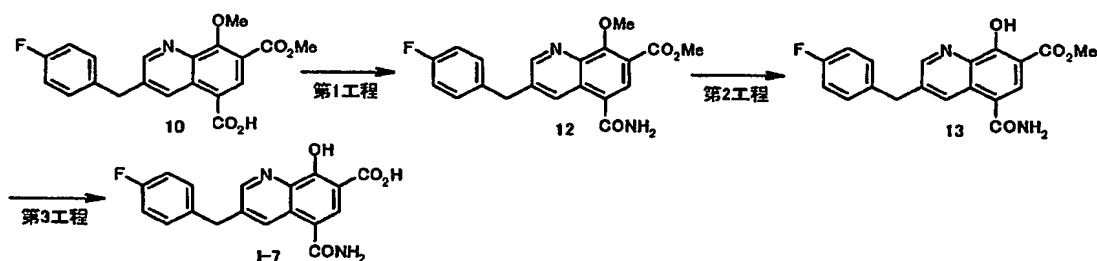
元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 0.1HClとして

計算値 (%): C, 63.51; H, 5.11; Cl, 0.85; F, 4.57; N, 6.73.

分析値 (%): C, 61.58; H, 4.99; Cl, 0.69; F, 4.33; N, 6.60.

### 実施例 3

#### 【化 4 3】



#### 第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (735 mg, 1.99 mmol)を用い、実施例 2 の第1工程に準じて反応を行うことにより、化合物12の粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、化合物12(491 mg, 1.33 mmol)を無色結晶として67%の収率で得た。

#### 第2工程

化合物12 (1.00 g, 2.72 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物13の粗結晶を得た。これを90%メタノール水から再結晶することによって、化合物13 (724 mg, 2.04 mmol)を無色結晶として75%の収率で得た。

## 第3工程

## 化合物I-7

化合物13 (231 mg, 0.652 mmol) を用い、参考例1の第8工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-7の粗結晶を得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-7 (138 mg, 0.406 mmol) を黄色結晶として62%の収率で得た。

融点: 265-266 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.28 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, brs), 7.34-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 9.23 (1H, d,  $J=1.8$  Hz).

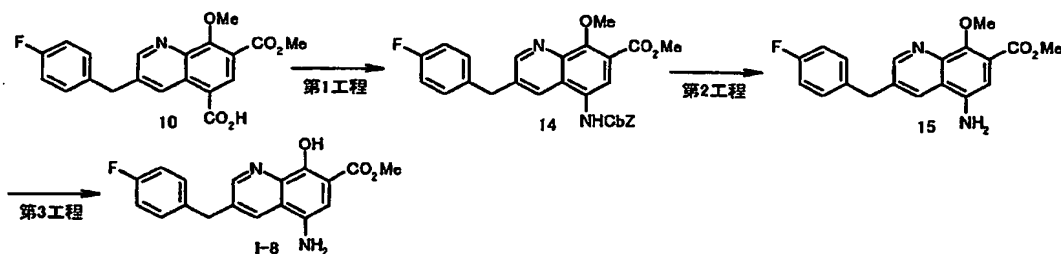
元素分析:  $C_{18}H_{13}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 63.53; H, 3.85; F, 8.23; N, 5.58.

分析値 (%): C, 61.64; H, 3.86; F, 8.00; N, 5.30.

## 実施例 4

## 【化 4 4】



## 第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (7.500 g, 20.31 mmol) のDMF (140 ml) 溶液に、室温下、ジフェニルりん酸アジド (7.27 g, 26.4 mmol) のDMF (5 ml) 溶液、およびトリエチルアミン (7.93 ml, 56.9 mmol) のDMF (5 ml) 溶液を順次滴下して加えた後、室温で45分間攪拌した。反応液にベンジルアルコール (60 ml) を加え、100°Cの油浴中で45分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した

後、水(600 ml)へ注入した。室温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、70℃で乾燥することにより、化合物14 (7.694 g, 16.22 mmol) を無色結晶として収率79.8%で得た。

## 第2工程

酢酸エチル(50 ml)に、氷冷下、10% パラジウム-炭素(385 mg, 5wt%)および化合物14 (7.694 g, 16.22 mmol)の酢酸エチル(100 ml)懸濁液を加えた。室温まで昇温した後、99.5%エタノール(150 ml)を加え、1気圧の水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去することにより、化合物15の粗生成物 (5.695 g) を黄色油状物として得た。

## 第3工程

### 化合物I-8

化合物15 (100 mg, 0.295 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-8の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-8(44 mg, 0.13 mmol)を淡褐色結晶として46%の収率で得た。

融点: 114-115 °C    再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.71 (2H, brs), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.27 (1H, brs).

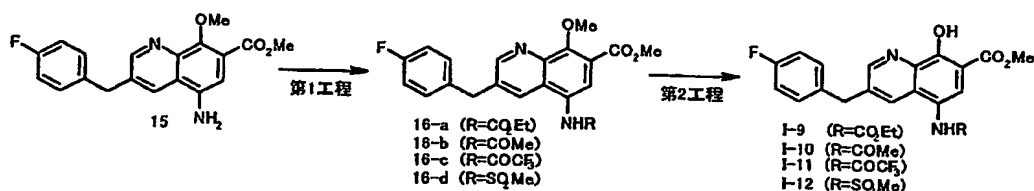
元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.1HClとして

計算値 (%): C, 65.52; H, 4.61; Cl, 1.07; F, 5.76; N, 8.49.

分析値 (%): C, 62.75; H, 4.34; Cl, 1.36; F, 5.20; N, 8.40.

## 実施例 5

## 【化 4 5】



## 第1工程

実施例 4 の第2工程より得られた化合物15 (196 mg, 0.576 mmol) のピリジン (5 ml) 懸濁液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル (165  $\mu$ l, 1.73 mmol) を加え、そのまま1.5時間攪拌した。反応液に0.25N塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.25N塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物16-aの粗結晶 (234 mg) を得た。これをジイソプロピルエーテルから再結晶することによって、化合物16-a (179 mg, 0.434 mmol) を無色結晶として74%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物16-b~16-dを得た。化合物15 (205 mg, 0.602 mmol) から、化合物16-b (196 mg, 0.513 mmol) を無色結晶として収率85%で得た。化合物15 (200 mg, 0.588 mmol) から、化合物16-c (178 mg, 0.408 mmol) を淡桃色結晶として収率85%で得た。化合物15 (189 mg, 0.555 mmol) から、化合物16-d (176 mg, 0.421 mmol) を淡橙色結晶として収率76%で得た。

## 第2工程

## 化合物I-9

化合物16-a (150 mg, 0.364 mmol) を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-9の粗結晶 (76 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリ



ウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-9 (18 mg, 0.045 mmol) を無色結晶として12%の収率で得た。

融点: 205-206 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.73 (3H, brs), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, brq,  $J=6.7$  Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.88 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.39 (1H, brs), 11.14 (1H, brs).

#### 化合物I-10

化合物16-b (150 mg, 0.392 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-10の粗結晶(71 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-10 (49 mg, 0.13 mmol) を無色結晶として34%の収率で得た。

融点: 243-245 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.86 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.83 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

元素分析:  $C_{20}H_{17}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 65.21; H, 4.65; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%): C, 64.93; H, 4.66; F, 5.01; N, 7.43.

#### 化合物I-11

化合物16-c (175 mg, 0.401 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-11の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-11 (94 mg, 0.22 mmol) を

淡褐色結晶として55%の収率で得た。

融点: 191-192 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.33 (1H, brs).

元素分析:  $C_{20}H_{14}F_4N_2O_4$ として

計算値 (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63.

分析値 (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.39; N, 6.33.

#### 化合物I-12

化合物16-d (169 mg, 0.404 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-12の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-12 (82 mg, 0.20 mmol) を肌色結晶として50%の収率で得た。

融点: 189.5-190.5 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.89 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.57 (1H, brs), 11.16 (1H, brs).

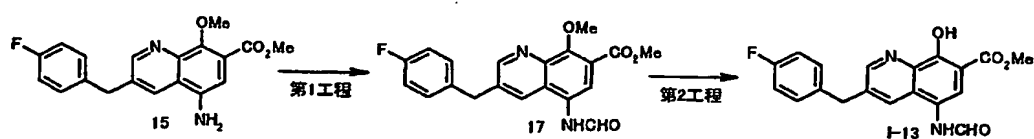
元素分析:  $C_{19}H_{17}FN_2O_5S$ として

計算値 (%): C, 56.43; H, 4.24; F, 4.70; N, 6.93; S, 7.93.

分析値 (%): C, 55.48; H, 4.19; F, 4.52; N, 6.53; S, 7.74.

#### 実施例 6

## 【化46】



## 第1工程

98% ぎ酸 (3.75 g, 79.8 mmol) と無水酢酸 (8.5 g, 83.3 mmol) を混合し、50℃で1時間攪拌し、室温まで冷却した。次に、この溶液のうち2 ml をフラスコにとり、実施例4の第2工程より得られた化合物15 (209 mg, 0.614 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を氷冷却し、10%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:2 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物17 (159 mg, 0.432 mmol) を無色結晶として70%の収率で得た。

## 第2工程

## 化合物I-13

化合物17 (140 mg, 0.380 mmol) を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-13の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-13 (61 mg, 0.17 mmol) を無色結晶として61%の収率で得た。

融点: 217-219 °C      再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 8.42 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 11.21 (1H, brs).

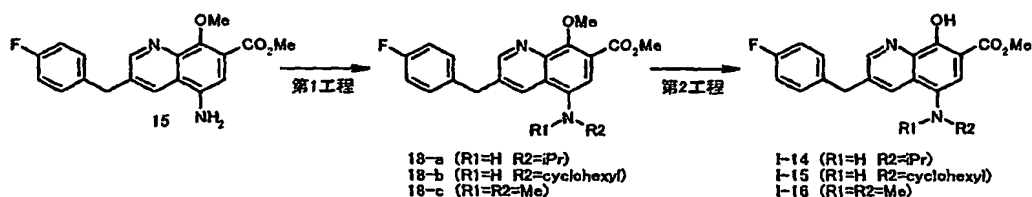
元素分析:  $C_{19}H_{15}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 64.40; H, 4.27; F, 5.36; N, 7.91.

分析値 (%): C, 64.18; H, 4.41; F, 4.95; N, 7.46.

## 実施例 7

### 【化 4 7】



### 第1工程

実施例 4 の第2工程より得られた化合物15 (273 mg, 0.803 mmol) の塩化メチレン(10 ml)溶液に、氷冷下、アセトン(71  $\mu$ l, 1.9 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(255 mg, 1.20 mmol)および酢酸(138  $\mu$ l, 2.41 mmol)を加え、室温まで昇温し、1.5時間攪拌した。さらに、アセトン(71  $\mu$ l, 1.9 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌し、そのまま15時間静置した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物18-a (181 mg, 0.473 mmol)を黄色油状物として59%の収率で得た。

また、これに準じて反応およびカラムクロマト精製を行い、化合物18-b、18-cを得た。化合物15 (395 mg, 1.16 mmol)から、化合物18-b (277 mg, 0.656 mmol)を黄緑色結晶として収率57%で得た。化合物15 (199 mg, 0.585 mmol)から、化合物18-c (212 mg, 0.575 mmol)を黄色油状物として収率98%で得た。

### 第2工程

#### 化合物I-14

化合物18-a (175 mg, 0.458 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-14の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することによって、標題化合物I-14 (32 mg, 0.087 mmol) を黄色結晶として19%の収率で得た。

融点: 121-122 °C    再結晶溶媒: エチルエーテル-ジイソプロピルエーテル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.69 (1H, septet, J=6.3 Hz), 4.01 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.26 (1H, s).

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%): C, 68.47; H, 5.75; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%): C, 67.99; H, 5.69; F, 4.95; N, 7.50.

#### 化合物I-15

化合物18-b (410 mg, 0.970 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-15の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣を、33%アセトニトリル水で再結晶することによって、標題化合物I-15 (82.5 mg, 0.202 mmol) を黄色結晶として21%の収率で得た。

融点: 75.5-77.5 °C    再結晶溶媒: 33%アセトニトリル水

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23-1.82 (8H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.24 (1H, s).

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%): C, 70.57; H, 6.17; F, 4.65; N, 6.87.

分析値 (%) : C, 67.56; H, 6.33; F, 4.18; N, 6.21.

### 化合物I-16

化合物18-c (209 mg, 0.567 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-16の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-16 (77 mg, 0.22 mmol) を褐色結晶として38%の収率で得た。

融点 : 62-63 °C    再結晶溶媒 : クロロホルム-ジイソプロピルエーテル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.76 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.43 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.55 (1H, brs).

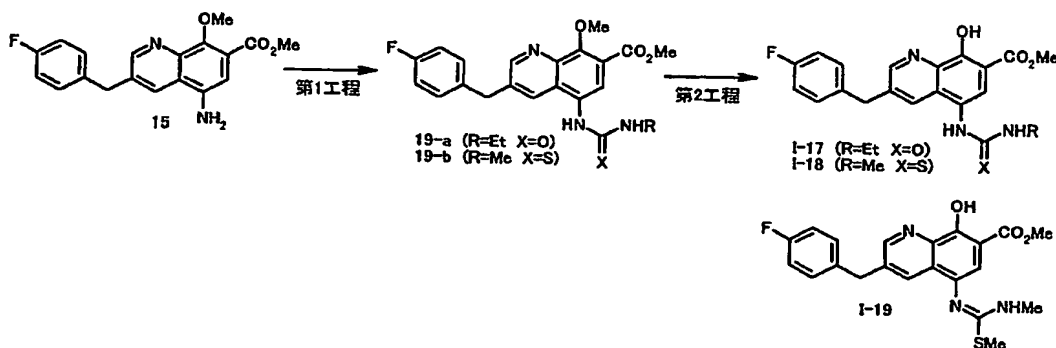
元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%) : C, 67.79; H, 5.40; F, 5.36; N, 7.90.

分析値 (%) : C, 64.37; H, 5.56; F, 4.93; N, 7.41.

## 実施例 8

### 【化 4 8】



### 第1工程

実施例4の第2工程より得られた化合物15 (230 mg, 0.676 mmol) のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に、氷冷下、イソシアン酸エチル(161  $\mu$ l, 2.03 mmol) およびビス(トリ-n-ブチルスズ)オキシド(2滴)を加え、室温まで昇温し、2.5時間攪拌した。さらに、イソシアン酸エチル(161  $\mu$ l, 2.03 mmol)を加えた後、室温で2時間攪拌し、そのまま12時間静置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、化合物19-a (185 mg, 0.450 mmol) を無色結晶として67%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物15 (240 mg, 0.705 mmol) から、化合物19-b (209 mg, 0.505 mmol) を無色結晶として収率72%で得た。

## 第2工程

### 化合物I-17

化合物19-a(185 mg, 0.450 mmol)の塩化メチレン(12 ml)溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム(300 mg, 2.25 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液(12 ml) および酢酸エチル(36 ml)を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をクロロホルムに溶解し、その溶液を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-17 (62 mg, 0.16 mmol) を淡黄色結晶として35%の収率で得た。

融点: 280-282  $^{\circ}$ C      再結晶溶媒: クロロホルム-酢酸エチル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.16 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.31 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.96 (1H, brs).

元素分析:  $C_{21}H_{20}FN_3O_4$ として

計算値(%): C, 63.47; H, 5.07; F, 4.78; N, 10.57.

分析値(%): C, 62.71; H, 5.01; F, 4.64; N, 10.27.

### 化合物I-18

化合物19-b (91 mg, 0.22 mmol)を用い、化合物I-17の合成法に準じて反応および後処理を行うことにより、標題化合物I-18の粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-18 (12 mg, 0.030 mmol) を淡黄色結晶として14%の収率で得た。

融点: 189-191 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.06 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.70 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.96 (1H, brs).

#### 化合物I-19

化合物19-b (206 mg, 0.498 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-19の粗結晶(158mg)を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-19 (97 mg, 0.24 mmol) を黄色結晶として49%の収率で得た。

融点: 198.5-199.5 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.27 (3H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.99 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.53 (1H, brs).

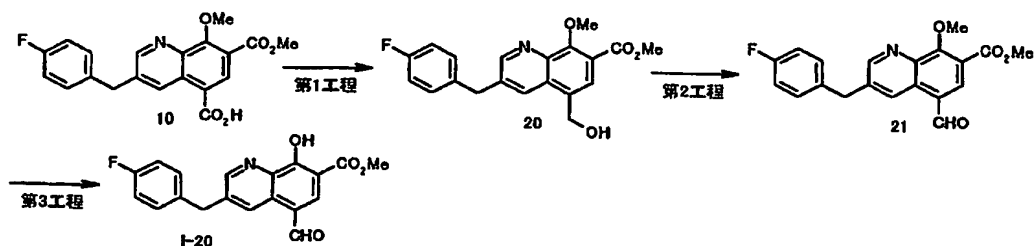
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値 (%): C, 61.00; H, 4.88; F, 4.59; N, 10.16; S, 7.75.

分析値 (%): C, 60.84; H, 4.76; F, 4.45; N, 9.88; S, 7.55.

#### 実施例 9

##### 【化 4 9】





## 第1工程

実施例1の第2工程より得られた化合物10 (450 mg, 1.22 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、室温下、1,1'-カルボニルジイミダゾール (296 mg, 1.83 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、5分間還流した。次いで、反応液を室温まで冷却し、水素化ほう素ナトリウム (47 mg, 1.2 mmol) の水 (3.6 ml) 溶液を加えた後、室温で10分間攪拌した。反応液に10%炭酸水素ナトリウム溶液 (18 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物20 (342 mg, 0.962 mmol) を無色油状物として79%の収率で得た。

## 第2工程

化合物20 (342 mg, 0.962 mmol) のクロロホルム (20 ml) 溶液に、室温下、酸化マンガン(IV) (1.25 g, 14.4 mmol) を加え、22時間還流した。室温まで冷却し、反応液をセライトで濾過後、減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物21 (149 mg, 0.422 mmol) を無色結晶として44%の収率で得た。

## 第3工程

## 化合物I-20

化合物21 (213 mg, 0.603 mmol) および、よう化ナトリウム (723 mg, 4.82 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 懸濁液に氷冷下、塩化トリメチルシラン (612  $\mu$ l, 4.82 mmol) のアセトニトリル (2.5 ml) 溶液を加えて、そのまま15分間攪拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム (405 mg, 4.82 mmol) のアセトニトリル (2.5 ml) 懸濁液を加え、室温まで昇温しながら15分間攪拌した。さらに1時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液 (30 ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70℃で乾燥することにより、標題化合物I-20を黄色結晶として11

2 mg得た。これをメタノール-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-20 (54.5 mg, 0.161 mmol)を淡黄色結晶として27%の収率で得た。

融点: 301-302 °C 再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).

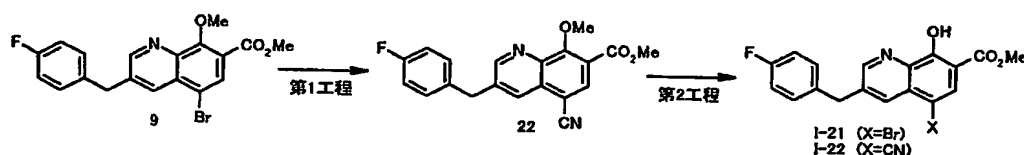
元素分析:  $C_{19}H_{14}FNO_4$ として

計算値 (%): C, 67.25; H, 4.16; F, 5.60; N, 4.13.

分析値 (%): C, 61.23; H, 3.57; F, 5.00; N, 3.94.

## 実施例 10

### 【化50】



### 第1工程

実施例1の第1工程より得られた化合物9 (800 mg, 1.98 mmol)、シアン化銅(709 mg, 7.92 mmol)、テトラエチルアンモニウムシアニド(310 mg, 1.98 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(72.5 mg, 0.079 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン(176 mg, 0.317 mmol)のジオキサン(10 ml)溶液を1.5時間還流した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(72.5 mg, 0.079 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン(176 mg, 0.317 mg)を追加し、さらに4時間還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル(80 ml)を加え、20分間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することに

よって、化合物22 (502 mg, 1.43 mmol) を淡桃色結晶として収率73%で得た。

## 第2工程

### 化合物I-21

実施例1の第1工程より得られた化合物9 (150 mg, 0.371 mmol)を用い、参考例9の第3工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-21 (143 mg, 0.367 mmol) を無色結晶として99%の収率で得た。

融点: 152 °C      再結晶溶媒: 33%アセトニトリル水

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.94 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.31 (1H, brs).

元素分析:  $C_{18}H_{13}BrFN_3$ として

計算値 (%): C, 55.41; H, 3.36; Br, 20.48; F, 4.87; N, 3.59.

分析値 (%): C, 54.91; H, 3.41; Br, 19.73; F, 5.05; N, 3.65.

### 化合物I-22

化合物22 (150 mg, 0.428 mmol)を用い、実施例9の第3工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-22の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-22 (112 mg, 0.333 mmol) を淡桃色結晶として78%の収率で得た。

融点: 178-179 °C      再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 9.01 (1H, brs).

元素分析:  $C_{19}H_{13}FN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 67.85; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33.

分析値 (%): C, 67.09; H, 3.95; F, 5.47; N, 8.16.

## 試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べ

た。

### (1) DNA溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質DNA溶液 (2pmol/ml) およびターゲットDNA溶液 (5pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

#### (基質DNA配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

#### (ターゲットDNA配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

### (2) 阻害率 (IC<sub>50</sub>値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製) を0.1M炭酸バッファー液(組成: 90mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10mM NaHCO<sub>3</sub>) に溶かし、濃度を 40 µg/mlにした。この溶液、各 50 µlをイムノプレート (NUNC社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー(組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 µlを加え、30分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液 (2pmol/ml) 50 µlを加え、振盪下、室温で30分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー(組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM MnCl<sub>2</sub>, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 µg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 µl、ターゲットDNA (5pmol/ml) 1 µlおよび蒸留水32 µlから調製した反応溶液 45 µlを加えた。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液 6 µlを加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 µlを加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 µlを加え、良く混合

した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9  $\mu$ l を加えた。

各プレートを 30  $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ペーリンガー社製) を 100  $\mu$ l 加え、30  $^{\circ}$ C で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5mM  $MgCl_2$ , 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150  $\mu$ l 加えて 30  $^{\circ}$ C で 2 時間反応させ、1N NaOH 溶液 50  $\mu$ l を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. : 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

次に  $IC_{50}$  値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、 $x \mu\text{g/ml}$  の濃度で阻害率 X %、 $y \mu\text{g/ml}$  の濃度で阻害率 Y % をそれぞれ示す時、 $IC_{50} (\mu\text{g/ml}) = x - [(X - 50) (x - y) / (X - Y)]$  となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 ( $IC_{50}$ ) を以下の表に示す。表中の化合物 No. は実施例の化合物 No. を示す。

【表 1】

化合物	MIA, IC50 (ug/ml)
I-2	0.12
I-1	0.11
I-4	0.12
I-3	0.14
I-7	0.24
I-5	0.20
I-6	0.17
I-8	0.13
I-9	0.28
I-10	0.48
I-12	0.50
I-13	0.37
I-14	0.44
I-16	0.16
I-15	0.66
I-19	0.43

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

#### 製剤例

以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

#### (製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量
	(mg / カプセル)
活性成分	250

デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

## (製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg / 錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

## (製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

## (製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg

ポリビニルピロリドン (水中10%溶液)	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1 mg
合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	200 mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000 mg
合計	2225 mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を



、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 ml
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5 ml

活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100 mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

#### 【発明の効果】

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗HIV薬等として、エイズ等の治療に有効である。

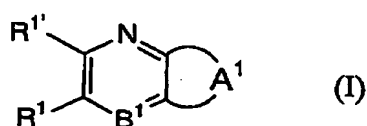
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



[式中、B<sup>1</sup>は-C(R<sup>2</sup>)=または-N=; R<sup>1'</sup>は水素等; R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は、式: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン等; Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン等; R<sup>5</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等) で示される基、他方は水素; -A<sup>1</sup>-は、-C(-Y)=C(-R<sup>A</sup>)-C(-R<sup>3</sup>)=C(-R<sup>4</sup>)-等 (式中、Yは-OH等; R<sup>A</sup>は、-COR<sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>はヒドロキシ等) 等; R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の一方は、カルボキシ等、他方は水素等) ] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物

【選択図】 なし

特願 2002-235582

出願人履歴情報

識別番号

[000001926]

1. 変更年月日

1990年 8月23日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

氏 名

塩野義製薬株式会社